УДК 547.631

НОВЫЕ ПРЕПАРАТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ $NaBH_4/I_2$

А.А. Бакибаев, В.А. Яновский, А.В. Скарлыгин

Томский политехнический университет
Тел.: (382-2)-415-236

Исследовано действие новой перспективной восстановительной системы $NaBH_4/I_2$ на некоторые 1,2-дикетоны, гидроксилсодержащие производные фенантрена и на гетероциклические соединения, являющимися промежуточными продуктами в синтезе лекарственных препаратов. Показано, что использование системы $NaBH_4/I_2$ приводит к получению продуктов более глубокого восстановления исходных субстратов с хорошими выходами, что представляет интерес для препаративного использования данной системы в органическом синтезе.

Комплексные гидриды металлов давно зарекомендовали себя как высокоэффективные и надежные реагенты для восстановления органических субстратов. Препаративным возможностям использования этих соединений в органическом синтезе посвящен ряд обзоров и монографий [1–4]. Однако в препаративной практике комплексные гидриды металлов в индивидуальном виде не всегда позволяют достичь поставленной цели из-за низкой, либо, наоборот, высокой реакционной способности, недостаточной регио- и стереоселективности изучаемых реакций.

В настоящее время интенсивно разрабатываются новые восстановительные системы на основе комплексных гидридов металлов, где комплексный гидрид используется не в индивидуальном виде, а совместно с каким-либо другим реагентом или группой веществ. Такой вариант позволяет варьировать восстановительные свойства реакционной системы в достаточно широких пределах, а в отдельных случаях проводить более глубокие процессы восстановления, которые не достижимы в случае индивидуальных комплексных гидридов.

Так, относительно недавно была обнаружена новая восстановительная система $NaBH_4/I_2$ [5]. В этой работе сообщается, что в присутствии системы $NaBH_4/I_2$ в ТГФ при 0 °С карбоновые кислоты превращаются в спирты; амиды, имиды и нитрилы – в амины, тогда как индивидуальный $NaBH_4$ не дает таких результатов [1]. Эффективное действие восстановительной системы $NaBH_4/I_2$, по-видимому, связано с действием на органические субстраты или интермедиаты ряда специфических восстановителей (HI, H_2, BI_3, диборан), генерируемых in situ в ходе реакции между боргидридом натрия и иодом.

С целью расширения препаративных возможностей вышеупомянутой системы нами было исследовано ее действие на некоторые 1,2-дикарбонильные соединения ароматического ряда, кислородсодержащие производные фенантрена и на некоторые гетероциклические соединения, являющиеся полупродуктами в синтезе лекарственных препаратов.

Известно, что карбонильные соединения под действием $NaBH_4$ восстанавливаются до спиртов, а дикарбонильные соединения – соответственно до диолов [1]. Нами было обнаружено, что действие восстановительной системы $NaBH_4/I_2$ на такие дикетоны как бензил I и фенантренхинон-9,10 IV приводит к образованию продуктов более глубокого восстановления. Так, бензил I при действии системы $NaBH_4/I_2$ в ТГФ при 0 °С за 3 суток образует не только ожидаемый гидробензоин II (66 %), но и 1,2-дифенилэтан III (4 %), который является продуктом полного восстановления кето-группы.

В отдельном эксперименте нами показано, что гидробензоин II под действием восстановительной системы $NaBH_4/I_2$ не образует дифенилэтан III даже в следовых количествах, что свидетельствует о том, что образование соединения III проходит не через интермедиат II.

Структуры синтезированных соединений II и III надежно доказаны с привлечением данных ЯМР ^1H и ^{13}C – спектроскопии и сопоставлением с аутентичными образцами.

Ранее, для восстановления хинонов в арены применяли $SnCl_2$, концентрированную соляную и уксусную кислоты с последующей обработкой цинком и едким натром, $LiAlH_4$, алюминий и циклогексанол, смесь $NaBH_4$ и эфират трехфтористого бора в диглиме [6]. Нами установлено, что при действии системы $NaBH_4/I_2$ в этаноле на фенантренхинон IV происходит образование фенантрена VI (52 %). Процесс восстановления протекает ступенчато, через промежуточное образование 9,10-дигидрофенантрендиола-9,10 V, присутствие которого в реакционной массе доказано с помощью ТСХ сопоставлением с заведомо известным соединением V. Восстановление исходного хинона IV индивидуальным $NaBH_4$ дает исключительно диол V [7].

Структура полученного соединения VI доказана сопоставлением его характеристик с аутентичным

$NaBH_4/I_2$, ТГФ, 0 °С, 3 сут.

I → II + III

$NaBH_4/J_2$
EtOH
8 ч, кип.

IV V VI

образцом.

С целью более глубокого исследования процесса восстановления фенантренхинона IV системой $NaBH_4/I_2$, нами известными методами были получены продукты неполного восстановления исходного хинона IV, такие как вышеупомянутый 9,10-дигидрофенантрендиол-9,10 V [7] и продукт его дегидратации – фенантрол-9 VII [8]. Оба полученных соединения были подвергнуты взаимодействию с системой $NaBH_4/I_2$ в этаноле. В ходе изучения этой реакции мы нашли, что основным продуктом восстановления соединений V и VII оказался фенантрен VI. При этом выход конечного продукта VI составил 70 % и 88 %, соответственно.

Таким образом, мы показали, что действие восстановительной системы $NaBH_4/I_2$ на 1,2-дикетоны и фенантролы, в отличие от комплексных гидридов металлов, приводит к образованию продуктов более глубокого восстановления, что является достаточно неожиданным результатом этих реакций.

В связи с тем, что литературные данные о действии $NaBH_4/I_2$ на соединения, содержащие гетероциклические системы, практически отсутствуют, мы исследовали взаимодействие новой перспективной системы $NaBH_4/I_2$ с такими гетероциклическими соединениями как 3-фенилфталид и 3-фенил-5-хлорантранил, являющимися ценными полупродуктами для синтеза биологически активных соединений.

V
$NaBH_4/J_2$
EtOH
2 ч, кип.
VI
$NaBH_4/J_2$
EtOH
1.5 ч, кип.
VII

Традиционное восстановление 2-карбоксибензофенона VIII металлами, например, цинком в щелочной среде, завершается образованием 3-фенилфталида IX с хорошим выходом [9]. Сравнительно недавно описано превращение фталидов типа IX в о-бензилбензойные кислоты под действием восстановительных реагентов Et_3SiH/CF_3COOH или $Et_3SiH/TiCl_4$ [10].

Мы показали, что взаимодействие 2-карбоксибензофенона VIII с $NaBH_4$ в спирте за 10 ч приводит к фталиду IX, правда, с относительно невысоким выходом (41 %). Причина сравнительно невысокого выхода фталида IX в этой реакции, по-видимому, обусловлена протеканием процесса образования натриевой соли исходной кислоты, которая не склонна в найденных условиях к внутримолекулярной циклизации.

Для более эффективного превращения 2-карбоксибензофенона VIII мы использовали восстановительную систему $NaBH_4/I_2$. В отличие от данных работы [10], при взаимодействии 2-карбоксибензофенона VIII с реагентом $NaBH_4/I_2$ в диоксане мы неожиданно получили дибензгидриловый эфир X, который ранее был выделен из смеси продуктов высокотемпературной автоконденсации бензгидрола [11].

Ph
VIII
$NaBH_4$
EtOH, 10 ч, кип.
IX
$Ph_2HC—O—CHPh_2$
X

Характеристики синтезированного нами эфира X идентичны данным работы [11], и его структура дополнительно подтверждена спектральными методами. Очевидно, восстановление кето-группы в 2-карбоксибензофеноне VIII происходит традиционно, но при образовании эфира X стадии димеризации промежуточного бензгидрола предшествует процесс декарбоксилирования под действием реагента $NaBH_4/I_2$.

На следующем этапе наших исследований мы выяснили на примере 3-фенил-5-хлорантранила, что применение системы $NaBH_4/I_2$ перспективно и по отношению к азотсодержащим гетероциклам.

Так, при восстановлении 3-фенил-5-хлорантранила XI по Бешану получают 2-амино-5-хлорбензофенон, который выступает незаменимым синтоном для транквилизаторов бенздиазепинового ряда [12]. Кроме того, известно, что 2-амино-5-хлорбензофенон под действием $NaBH_4$ в спирте легко превращается в 2-амино-5-хлорбензгидрол XII [13].

Мы установили, что взаимодействие антранила XI с восстановительной системой $NaBH_4/I_2$ в диоксане приводит к одностадийному образованию аминогидрола XII с достаточно высоким выходом –88 %.

$NaBH_4/I_2$, диоксан, 7 ч, кип.

XI → XII

Попытка осуществления прямой реакции антранила XI с $NaBH_4$ в спирте или в диоксане в отсутствие иода не увенчалась успехом, т.к. после кипячения реакционной смеси в течение 10 ч исходное соединение было выделено неизменным. Следует отметить то обстоятельство, что в ходе реакции антранила XI с восстановительной системой $NaBH_4/I_2$ мы не зафиксировали промежуточное образование ожидаемого 2-амино-5-хлорбензофенона (по данным ТСХ), который, как известно, является конечным продуктом превращения антранила XI по Бешану [12].

Резюмируя наши исследования восстановительной системы $NaBH_4/I_2$, можно заключить, что препаративные возможности этого реагента имеют широкую перспективу в органическом синтезе.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальность полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюэнт бензол-этанол 4:1, детектирование пятен в УФ-свете. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C получали на спектрометре Tesla BS 576A (100 МГц и 25,142 МГц), соответственно.

Восстановление бензила I. В колбу загружали 2,1 г (0,01 моль) бензила, 2 г (0,05 моль) боргидрида натрия и 25 мл ТГФ. Полученную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 12 г (0,05 моль) измельченного иода. Смесь оставляли при 0 °С на 3 суток Затем реакционную массу обрабатывали 20 %-ным раствором Na_2SO_3 и концентрированной соляной кислотой до pH=7. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили. Полученный гидробензоин II перекристаллизовывали из ацетона и получали 1,4 г (66 %) продукта II. $T_{пл.}$=125…126 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, д, м.д.: 6,05 с (2H, CH), 4,18 м (2H, OH), 7,15…7,30 м (10H, ароматические). Спектр ЯМР ^{13}C, д, м.д.: 75,08 (CH), 124,60…125,60 (ароматические). Через неделю из маточного раствора выпадали кристаллы продукта III, который перекристаллизовывали из ИПС и получали 0,07 г (4 %) 1,2-дифенилэтана III. $T_{пл.}$=53…54 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, д, м.д.: 4,15 с (4H, CH_2), 7,20…7,45 м (10H, ароматические).

Восстановление фенантренхинона-9,10 IV. К смеси, приготовленной из 4,2 г (0,02 моль) фенантренхинона IV, 50,8 г (0,2 моль) мелкоизмельченного иода и 300 мл этанола, при интенсивном перемешивании в течение 2 ч небольшими порциями добавляли суспензию 7,6 г (0,2 моль) мелкоизмельченного боргидрида натрия в 80 мл этанола. При этом реакционная масса вскипала и после добавления всего количества боргидрида обесцвечивалась. После этого смесь кипятили еще 6 ч на водяной бане. После завершения процесса реакционную массу охлаждали и выливали в равный объем воды. Затем добавляли 5 %-ный раствор тиосульфата натрия до обесцвечивания полученной смеси. Продукты экстрагировали двумя порциями бензола по 60 мл. Бензольные вытяжки объединяли и отгоняли растворитель. Продукт сушили и перекристаллизовывали из этанола. Получали 1,85 г (52 %) фенантрена VI. $T_{пл.}$=101 °С [14].

9,10-Дигидрофенантрендиол-9,10 V. Растворяли 21 г (0,1 моль) фенантренхинона IV в 400 мл ИПС. Отдельно готовили суспензию 3,8 г (0,1 моль) мелкоизмельченного боргидрида натрия в 50 мл ИПС и при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляли к приготовленному раствору фенантренхинона IV. Реакционную смесь оставляли на 1 сутки при комнатной температуре. Затем смесь осторожно нейтрализовали небольшими порциями 10 %-ного раствора HCl до pH=7. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали на фильтре водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Получали 14 г (70 %) продукта V. $T_{пл.}$=189 °С [7].

Фенантрол-9 VII. К 5 г (0,24 моль) 9,10-дигидрофенантрендиола-9,10 V в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0,5 мл концентрированной серной кислоты. Раствор кипятили в течение 20 мин., затем охлаждали до 25 °С и выливали в равный объем воды, при этом выпадал сырой фенантрол-9 VII. Его отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой. Перекристаллизовывали из метанола и получали 4,3 г (95 %) продукта VII. $T_{пл.}$=153 °С [8].

Восстановление 9,10-Дигидрофенантрендиола-9,10 V проводили по методике, аналогичной для фенантренхинона-9,10 IV, при мольном соотношении субстрат: $NaBH_4$:I_2 равном 1:5:5. Выход продукта VI 70 %.

Восстановление фенантрола-9 VII проводили по методике, аналогичной для фенантренхинона-9,10 IV, при мольном соотношении субстрат: $NaBH_4$:I_2 равном 1:4:4. Выход продукта VI 88 %.

3-Фенилфталид IX. В течение 1 ч кипятили смесь из 6,8 г (0,03 моль) 2-карбоксибензофенона VIII и 1,13 г (0,03 моль) $NaBH_4$ в 100 мл ИПС. В реакционную массу добавляли при интенсивном перемешивании 80 мл воды, затем ледяную уксусную кислоту до pH=7 и смесь фильтровали. Маточный раствор экстрагировали хлористым метиленом, органический слой упаривали, осадок перекристаллизовывали из метанола и получали 2,6 г (41 %) фталида IX. $T_{пл.}$=118…119 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, д, м.д.: 6,37 с (1H, CH), 7,15…7,95 м (9H, ароматические). Спектр ЯМР ^{13}C, д, м.д.: 77,51 (CH), 161,52 (C=O), 118,10…141,02 (ароматические).

Дибензгидриловый эфир X. К раствору 1,05 г (0,005 моль) фталида IX в 25 мл диоксана при интенсивном перемешивании добавляли 0,37 г (0,01 моль) $NaBH_4$, после этого в реакционную смесь порционно вносили 2,52 г (0,01 моль) иода (дозировку иода контролировали визуально по исчезновению пены и окраски раствора) и кипятили 2 ч. Смесь охлаждали, обрабатывали 5 %-ным раствором тиосульфата натрия, нейтрализовали конц. HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали теплой водой, перекристаллизовывали из спирта и получали 1,07 г (61 %) эфира X. $T_{пл.}$=107…108 °С. Спектр ЯМР ^{1}H, д, м.д.: 6,68 с (2H, CH), 7,45…7,85 м (20H, ароматические). Спектр ЯМР ^{13}C, д, м.д.: 79,93

(CH), 121,21…132,80 (ароматические).

2-Амино-5-хлорбензгидрол XII. К раствору 2,3 г (0,01 моль) антранила XI в 35 мл диоксана при перемешивании прибавляли 3,28 г (0,086 моль) тонкоизмельченного $NaBH_4$ и к полученной суспензии добавляли малыми порциями 5 г (0,019 моль) иода (дозировку иода контролировали визуально по исчезновению пены и окраски раствора).

Реакционную массу нагревали 7 ч при 100 °С, затем охлаждали, обрабатывали 5 %-ным водным раствором тиосульфата натрия, нейтрализовывали концентрированной соляной кислотой, экстрагировали хлороформом, экстракт упаривали и получали 1,65 г (88 %) соединения XII. $T_{пл.}$=103…104 °С. Спектр ЯМР ^1H, d, м.д.: 3,35 с (2H, NH_2); 5,7 с (1H, OH); 6,5 (1H, CH); 7,12 (ароматические). Спектр ЯМР ^{13}C, d, м.д.: 53,62 (CH), 116…141,31 (ароматические).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хайош А. Комплексные гидриды в органической химии. Пер. с нем. / Под ред. Ю.С. Варшавского, А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1971. – 624 с.
2. Гейлорд Н. Восстановление комплексными гидридами металлов. Пер. с англ. / Под ред. Н.К. Кочеткова. – М.: Издатинлит, 1959. – 912 с.
3. Мичович В., Михайлович М. Алюмогидрид лития и его применение в органической химии. Пер. с англ. / Под ред. А.Ф. Платэ. – М.: Издатинлит, 1957. – 258 с.
4. Sullivan E.A., Thiokol M. Metall hydrides in organic reduction // Perform. Chem. – 1988. – Vol. 3. – № 5. – P. 22.
5. Reaktionen mit dem $NaBH_4/I_2$ // GIT. – 1992. – Bd. 36. – № 9. – S. 920. РЖХим. 1993. 12Ж95.
6. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Пер. с англ. / Под ред. А.Ф. Платэ, М.П. Тетериной. – М.: Мир, 1973. – Ч. 1. – 624 с.
7. Platt K.L., Oesch F. Efficient synthesis of non-K-region trans-dihydrodiols of polycyclic aromatic hydrocarbons from o-quinones and catechols // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48. – № 2. – P. 86.
8. Moriconi E.J., Wallenberger F.T., O'Connor W.F. A new synthesis of 9-phenanthrol; absorption spectra of the quinhydron-type molecular compound between 9-phenanthrol and phenanthrenequinone // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24. – P. 86.
9. Салазкин С.Н. и др. Синтез фталимидинов, незамещенных у азота // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1978. – № 1. – С. 137.
10. Jochi R.R., Narasimhan N.S. Ionic hydrogenation of phthalides: an efficient route to o-benzylbenzoic acids // Synthesis (BRD). – 1987. – № 10. – P. 943.
11. Rahman A.-U., Singh R.K. Reaction of benzhydrol with urea and thiurea // Rec. trav. Chim. – 1959. – Vol. 78. – P. 265.
12. Серрей А. Справочник по органическим реакциям. – М.: Госхимиздат, 1962. – 310 с.
13. Пат. 150952. Польша / W. Dawid, J. Omakowska, R. Skowronski, L. Turala. – РЖХим. 1992. 5Н50П.
14. Свойства органических соединений. Справочник / Под ред. А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1984. – 520 с.